

⑯ 公開特許公報 (A)

昭57-32212

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/00
// A 61 K 31/60
A 61 L 2/18
C 07 C 65/10

識別記号

府内整理番号
7057-4C
6675-4C
6917-4C
6526-4H

⑯ 公開 昭和57年(1982)2月20日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑯ アセチルサリチル酸塩の殺菌方法

⑯ 発明者 大熊利光

大牟田市栄町2丁目16番地

⑯ 特願 昭55-107666

⑯ 出願人 三井東圧化学株式会社

⑯ 出願 昭55(1980)8月7日

東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

⑯ 発明者 山田義次

大牟田市平原町300番地

明細書

1. 発明の名称

アセチルサリチル酸塩の殺菌方法

2. 特許請求の範囲

(1) アセチルサリチル酸のアミノ酸塩を70~95%濃度(重量)のエチルアルコール、ノルマルまたはイソープロピルアルコール中に、温度10°~30°Cで浸漬したのち分離することからなるアセチルサリチル酸のアミノ酸塩の殺菌方法。

(2) アセチルサリチル酸のアミノ酸塩が、アセチルサリチル酸とd-アーリジン、L-アーリジン、d-アルギニン、L-アルギニン、d-ヒスチジン、L-ヒスチジンまたはクレアチニンとの塩である特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、アセチルサリチル酸のアミノ酸塩の殺菌方法に関する。

アセチルサリチル酸(以下アスピリンと記す)は長い歴史を有する薬剤であり、経口投与した場合、有用な鎮痛解熱および抗リウマチ剤であるこ

とが認められている。一方アスピリンは胃液に低溶解性であるため経口投与した場合、胃または腸分泌液中で加水分解を受ける結果好ましくない作用のあることも知られている。

そこでこうした点を改良すべくアスピリンと塩基性有機化合物なかでも塩基性アミノ酸との水溶性塩が提案され公知であるが、これらの水溶性付加塩製剤も経口投与の場合は胃または腸分泌液により加水分解を受けることもあり得るため、こうした点を避ける目的で水溶性付加塩を注射剤とすることも提案され有用な薬剤として注目される。しかしその工業的製造に当つては多くの解決すべき技術的課題が提起される。特に注射用無菌製剤を得るには完備された設備と高度の技術および注意深い作業管理のもとで製造しなければならない。しかしこのようならとで製造されたとしても得られる製品のすべてが厳しい品質規格に合格することは限らないものである。特に注射剤の場合は無菌試験に合格しなければならない。万一製造途中で菌汚染された場合は当然殺菌が必要となる。

しかしに現在までに、アスピリンと塩基性有機化合物との塩例えばアスピリンと塩基性アミノ酸との塩の殺菌方法に関しては全く知られていない。そこで本発明者等は菌汚染された製品（無菌試験不適品）の殺菌方法について種々検討を行ない本発明を完成した。

従来公知の殺菌または滅菌の一般的な方法としては水蒸気による高温加圧滅菌、薬剤例えばエチレン、オキサイド蒸気滅菌、紫外線または γ 線照射滅菌等が知られている。しかしながらアスピリンのアミノ酸塩は加熱に対しては比較的不安定な化合物であり、特に水分の存在下での加熱は分解が促進されるため水蒸気による高温加圧滅菌は当然利用できない。またエチレンオキサイド蒸気滅菌を本発明者等が試みたが滅菌効果は不十分であるのみでなく、製品と化学反応をおこすため純度の低下が認められた。紫外線照射は論外であり、 γ 線の照射による滅菌試験を試みた結果、有効なことを認めたが、 γ 線照射された製品の人体に対する影響については議論のあるところであり採用

(3)

次に本発明の実施様態を説明すると、無菌試験において不適となつたアスピリンのアミノ酸塩結晶を、70～95%濃度のエチルアルコールまたはプロピルアルコール中に浸漬し、要すれば1～5時間かきませたのち、製品結晶を沪過し、上記濃度のアルコールで洗浄したのち乾燥する方法により容易に無菌製品とすることが出来る。浸漬かきませ温度は10°～30°の間でおこなわれる。これより温度を高めることは製品の純度を低下させ好ましくない。製品の乾燥も出来るだけ低温で減圧下に行なうことが望ましい。

以下に本発明方法の実施例および比較例について述べる。

実施例 1

かきませ機付フラスコ中に、予め除菌沪過した93.0%エチルアルコール90mlおよびアスピリン-DL-リジン塩〔日本抗生物質医薬品基準、メンブランフィルター法による無菌試験（以下同じ）において細菌および真菌とも陽性と判定された試料〕25gを加え15～20°で5時間かき

(5)

することは出来ない現状にある。

アスピリンのアミノ酸塩は水に易溶である。そこで無菌試験不適の製品を水に溶解し、いわゆるメンブランフィルターによる除菌沪過を行ない、この水溶液から適当な方法で結晶を晶析させる再生方法が考えられるが、結晶として得られた製品を再度水に溶解し再び例えば多量の有機溶媒を加えて結晶を晶出させるわざらわしく不経済な作業の繰り返しを行なわねばならず、そのため収率は大巾に低下し、この方法は不利である。

そこで本発明者等はさらに検討を重ねた結果、エチルアルコールまたはプロピルアルコール中に浸漬しかきませる方法での殺菌を検討した結果、驚くべきことに無水アルコールでは殺菌されないで95%（重量、以下同じ）以下の濃度のものが効果的であることを見出した。また70%以下の場合はアスピリンのアミノ酸塩の溶解度が極度に大きくなり製品収率が著しく低下する上に殺菌効果も減少することを知り本発明を完成するに至つた。

(4)

まぜたのち、無菌封気において沪過し、93.0%エチルアルコール30mlで2回洗浄したのち、減圧下ゆるやかに窒素（除菌）気流を通じ室温で8時間乾燥し、製品23.5gを得た。収率94.0%。この製品の無菌試験結果は、細菌および真菌とも陰性であつた。

実施例 2

実施例1において93.0%エチルアルコール90mlの代りに75.0%エチルアルコール105mlを用いる以外は実施例1記載と同様に実施して製品20gを得た。収率80.0%。この製品の無菌試験結果は、細菌および真菌とも陰性であつた。

実施例 3

実施例1において93.0%エチルアルコール90mlの代りに85.0%カーボンアルコール100mlを用い、25～30°で3時間浸漬かきませる以外は実施例1に記載と同様に実施して製品21.8gを得た。収率87.2%。この製品の無菌試験結果は細菌および真菌とも陰性であつた。

比較例 1

(6)

かきませ機付フラスコ中に、予め除菌済過した
99.5%エチルアルコール9.0mlおよびアスピリ
ン-DL-リジン塩(無菌試験において不適品)
23%を加え、15~20℃で5時間かきませた。
以下実施例1に記載したと同じ要領(但し洗浄は
99%エチルアルコールを用いた)で処理を行な
い製品22.5%を得た。収率97.8%。この製品
の無菌試験結果は、細菌および真菌とも陽性で殺
菌されていなかつた。同じ実験を再度行なつたが
無菌試験結果は細菌および真菌とも陽性であつた。
またこの比較例においてエチルアルコールの代り
に99.7%のアセトンを用いて行なつたが殺菌さ
れなかつた。

特許出願人 三井東圧化学株式会社